Aus der Medizinischen Klinik D der Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. G. Strohmeyer

REFLUXÖSOPHAGITIS NACH TOTALER GASTREKTOMIE: PATHOGENETISCHE FAKTOREN UND IHRE BESTIMMUNG

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf vorgelegt

von

Jochen Volker Immel

1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543915_0074

Aus der Medizinischen Klinik D der Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. G. Strohmeyer

REFLUXÖSOPHAGITIS NACH TOTALER GASTREKTOMIE:

PATHOGENETISCHE FAKTOREN UND IHRE BESTIMMUNG

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf vorgelegt

von

Jochen Volker Immel

1983

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Brüster

Referent

gez.: Priv.-Doz. Dr. Berges

Koreferent

gez.: Priv.-Doz. Dr. Nier

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	3
II. Methodik	
1. Patienten und Probanden	5
2. Symptome	6
3. Endoskopie	8
4. Aspirate	
4.1 Langzeitaspiration	10
4.2 Gallensalze	12
4.3 Lysolecithin	14
4.4 Chymotrypsin	15
5. Statistik und Auswertung	16
III. Ergebnisse	
1. Symptome der Patienten	18
2. Lebensalter	20
3. Zeit seit der Operation	20
4. Nikotinkonsum	20
5. Endoskopische Befunde	22
6. Aspirate	24
IV. Diskussion	29
V. Zusammenfassung	33
VI. Schlußfolgerung	34
Literaturverzeichnis	35

Tabellen auf den Seiten: 9, 19, 22, 23, 27.

Abbildungen auf den Seiten: 7,11, 21, 25, 26.

I. Einleitung

Die Refluxösophagitis ist durch eine Entzündung der unteren Speiseröhre gekennzeichnet.
Für die Pathogenese bedeutsam ist der saure gastroösophageale Reflux, der durch eine Verschlußschwäche des unteren Ösophagussphinkters begünstigt wird. Diese sicher wichtigen Faktoren reichen jedoch nicht für die Erklärung der gastroösophagealen Refluxkrankheit aus, wie zum Beispiel Patienten mit Refluxösophagitis bei Achlorhydrie des Magens zeigen. Diskutiert werden deshalb weitere Substanzen wie Gallensäuren, Lysolezithin und Pankreasfermente, für die verschiedene Autoren in vivo und vitro ungünstige Einflüsse auf Schleimhaut bzw. Zellen fanden (4, 5, 9).

Safaie-Shirazi et al. (11) konnten sowohl im Tierversuch als auch beim Menschen zeigen, daß unter dem Einfluß von Gallensalzen die Permeabilität der Ösophagusmucosa für H^+-Ionen deutlich zunimmt. Ebenso konnten Henderson et al. (5) bei Hunden und Gillison et al. bei Rhesusaffen (4) durch operativ induzierte Galleperfusion des Ösophagus zeigen, daß die Kombination von Galle + Magensäure besonders schleimhautschädigend wirkt. Dies rechtfertigt die Annahme eines Synergismus von Salzsäure und Gallensalzen bei der Pathogenese der Refluxösophagitis. Ein Synergismus von HCl und Gallensalzen ist tierexperimentell beim Streßulcus des Magens nachge-

wiesen (16), auch konnten bei Patienten mit solchen Ulcera Gallensalze intragastral gemessen werden (17). Es finden sich aber auch Hinweise, daß Gallensalze eigenständig ösophagitische Läsionen verursachen und unterhalten können (5). Dies zu untersuchen, erscheinen Patienten nach Gastrektomie besonders geeignet. Die vorliegende Arbeit soll zeigen, ob zwischen dem Auftreten duodenaler Substanzen im terminalen Ösophagus und der Entstehung der Reflux-ösophagitis bei diesen Patienten ein Zusammenhang besteht.

II. Methodik

1. Patienten und Probanden

Bei 60 Patienten war in den letzten Jahren eine Gastrektomie durchgeführt worden. Davon kamen 20 Patienten zu der schriftlich erbetenen Verlaufsuntersuchung in die Klinik.

Es handelt sich um 15 Männer und 5 Frauen im Alter von 24 - 73 Jahren, die vor 7 - 0,5 (im Mittel 3) Jahren operiert worden waren (Tabelle 1).

Bei 19 der 20 untersuchten Patienten war die Gastrektomie wegen eines Magenmalignoms vorgenommen worden, bei einem Patienten mußte der Magen nach unfalltraumatischer Verlagerung in den Thoraxraum in nekrotisch-gangränösem Zustand in toto exstirpiert werden. 14 Patienten waren nach der Technik von Siewert und Peiper operiert und mit einer Jejunoplicatio als Ersatzsphinkter versorgt worden (19), 4 Patienten hatten eine einfache Omega-Anastomose und 2 Patienten eine Roux'sche Y-Anastomose.

Als Kontrollgruppe dienten 10 gesunde Probanden, 4 Frauen und 6 Männer im Alter von 22 - 28 Jahren.

2. Symptome

Patienten und Probanden wurden zunächst eingehend mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens nach Symptomen der Refluxkrankheit sowie nach dem Nikotinkonsum befragt (siehe Abb. 1).
Dabei wurden retrosternales Brennen, Schmerz, Engegefühl, Aufstoßen von Luft, Flüssigkeit und festen Nahrungsbestandteilen als Merkmale der Refluxkrankheit registriert. Das ausgeprägteste Symptom wurde als Leitsymptom aufgefaßt (19) und nach den Schweregraden 0 - 3 differenziert.

ANAMNESEBLATT

Name .....

Kollektiv ☐ Gastrekt. ☐ Norm. ☐ Ös .....

Patienten Nr. ☐☐ Alter ☐☐ Geschlecht ☐ m ☐ f

Gewicht ☐☐☐ Größe ☐☐☐

Nicotin ☐☐ Zigarr(etten)/die Diabetes ☐ ja ☐ nein

nächtliches Husten ☐ ja ☐ nein ☐ präOP ☐ postOP

Auswurf ☐ ja ☐ nein

andere Erkrankungen:

Gastrektomiert wann:..... Gastrektomie-Art:.....

.....

Schmerzen und Beschwerden		nach der OP	heute
im Brustbein-bereich	Brennen		
	Schmerzen		
	Engegefühl		
Bauchschmerzen	links		
	mitte		
	rechts		
Schluckbeschwerden			
Schluckschmerzen			
Brennen im Rachen			
Aufstoßen von	Luft		
	Flüssigkeit		
	Nahrungsresten		
Erbrechen			
Übelkeit			
Sonstiges			

Abbildung 1 : Der zur Befragung der Patienten verwendete Anamnesefragebogen

3. Endoskopie

Alle Patienten wurden anschließend endoskopisch untersucht. Vor der Endoskopie erhielten sie eine intravenöse Prämedikation von 10 mg Valium.
Nach sorgfältiger Inspektion wurde die Anastomosenregion ausgiebig biopsiert; zusätzlich wurde ein zytologischer Abstrich entnommen. Die Beurteilung einer erosiven Ösophagitis erfolgte nach den Kriterien von Savary und Miller (15):

Schweregrad 0	keine entzündlichen Veränderungen,
Schweregrad I	vereinzelte Erosionen,
Schweregrad II	konfluierende Erosionen,
Schweregrad III	zirkuläre Erosionen,
Schweregrad IV	erosive Ösophagitis mit Komplikationen (Stenose, Endobrachyösophagus).

Die 10 gesunden Probanden wurden selbstverständlich nicht endoskopiert. Die Lage ihres gastroösophagealen Übergangs wurde nach ihrer Körpergröße geschätzt.

Pat. Nr.	Alter	Geschl.	Zeit n.d.OP	OP-Art	Stadium d. Oso-phagitis
1	59	M	3 J	Jejunoplic.	0
2	43	M	1/2J	"	III
3	53	M	1/2J	"	II
4	53	M	2 J	"	II
5	59	F	2 J	"	0
6	45	M	2 J	"	I
7	54	M	3 J	"	I
8	24	M	2 J	Omega-Anast.	IV
9	37	F	3 J	Jejunoplic.	0
10	60	F	3 J	"	0
11	73	F	3 J	"	0
12	66	M	7 J	Roux-Y	0
13	59	M	6 J	Roux-Y	II
14	64	M	5 J	Omega-Anast.	II
15	63	M	5 J	Omega-Anast.	II
16	59	M	6 J	Omega-Anast..	II
17	69	M	3 J	Jejunoplic.	0
18	45	M	1/2J	"	I
19	30	F	1 1/2J	"	II
20	45	M	1 1/2J	"	II

Proband Nr.		
1	26	M
2	25	M
3	28	F
4	23	M
5	24	F
6	23	M
7	22	M
8	22	M
9	23	F
10	24	F

Tabelle 1: Patienten und Probanden

4. Aspirate

4.1 Langzeitaspiration

Das jejunoösophageale Refluat wurde möglichst quantitativ mit Hilfe eines dazu entwickelten Langzeitabsaugverfahrens aspiriert. Hierzu wurde eine doppellumige Salem-Sonde (Charr. 14) in allen Fällen 5 cm kranial der enteroösophagealen Anastomose positioniert. Die Anastomosenlage war vorher endoskopisch festgelegt worden. Die Positionierung der Sonde bei den gesunden Probanden richtete sich nach bekannten Erfahrungswerten in Abhängigkeit von der Körpergröße.

Der Hauptkanal der Sonde mündete in einem luftdichten Sammelgefäß (Erlenmeyerkolben mit Gummistopfen). Die ganze Anordnung wurde durch ein Unterdruckventil mit Wassersäule auf einem Sog von maximal 40 mm Hg gehalten. Dieser Sog wurde an der Sondenspitze nur erreicht, wenn diese von Refluat umspült wurde. Den Unterdruck erzeugte eine gewöhnliche Vakuum-Öl-Pumpe, die der Apparatur vorgeschaltet war (siehe Abb. 2).

Die Langzeitaspiration wurde bei allen Patienten und Probanden vormittags zwischen 8.00 und 13.00 Uhr (jeweils 4 h) liegend bei leicht angehobenem Kopfteil des Bettes durchgeführt. Die Bodenplatte des Unterdruckventils und der Thorax des Patienten befanden sich dabei auf gleicher Höhe. Es blieb den Patienten überlassen, wie sie sich die Zeit vertreiben wollten.

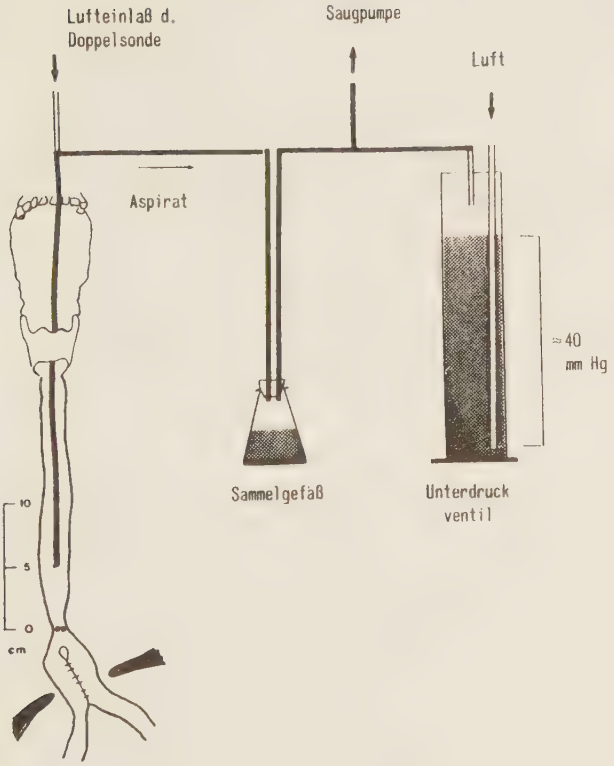
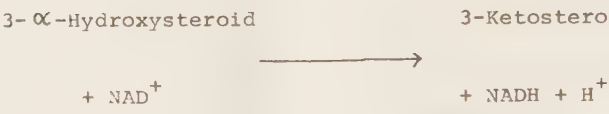


Abbildung 2: Anordnung und Funktion der benutzten Absaugvorrichtung. Das Aspirat gelangt über die 5 cm kranial der Anastomose plazierte Doppelsonde in das Sammelgefäß. Rechts ist das mit Wasser gefüllte Unterdruckventil schematisiert, das den Sog auf maximal 40 mm Hg begrenzt.

4.2 Gallensalze

Die Konzentration von Gallensalzen in den Aspiraten wurde mit Hilfe einer enzymatischen Methode mit photometrischer Endpunktmessung registriert. Verwendet wurde ein Fertigassay mit einer 3-α-Hydroxysteroiddehydrogenasepräparation (hochgereinigt aus Pseudomonas testosteroni) (3). Dieses Enzym katalysiert reversibel die Reaktion:



Gemessen wird photometrisch die Endkonzentration des NADH bei 340 nm. Da die Reaktion nur im alkalischen Bereich (pH 9) ausreichend in die oben angegebene Richtung verläuft, müssen die Testansätze mit einer Hydryzinhydratlösung auf pH 9 gepuffert werden. Der gebrauchsfertige Test enthält bereits die Enzympräparation, NAD^+ im Überschuß und Natriumpyrophosphat zur Pufferung. Die gemessene Extinktion der Probenansätze wurde jeweils zur Elimination eines Eigenabsorptionsfehlers mit einem Ansatz ohne Enzym verglichen. Zur Elimination eines möglichen Eigenabsorptionsfehlers der Enzympräparation wurden diese Werte dann nochmals mit einem Leerwert aus der Präparation verglichen. Der gesamte Meßansatz wurde mit 4 Natriumtaurocholatproben bekannter Konzentration geeicht. Aufgrund der kleinen zu erwartenden Konzentrationen

ergab sich folgender Ansatz:

2,5 ml Enzympräparation + 0,5 ml Methanol + 0,1 ml Aspirat / Eichwert. Eine Taurocholatkonzentration von 5 mmol/l ergab eine Extinktion von 0.780, sodaß einer Extinktion von 1.000 eine Taurocholat- bzw. Gallensalzkonzentration von 6,41 mmol entsprach. Die Methode ist spezifisch für 3-α-Hdroxysteroide. Sie erfaßt damit alle in der biliären Galle vorkommenden Gallensalze. 3-β-Hydroxysteroide wie z.B. Cholesterol oder Östradiol werden nicht erfaßt, ebenso keine 12-α-OH-Steroide.

4.3 Lysolezithin

Eine Quantifizierung von Lysolezithinkonzentrationen kann über die Bestimmung der hämolytischen Aktivität der Probe nach der Methode von Bürgi et al. (1) vorgenommen werden.

Für die Untersuchung der Ösophagusaspirate wurde diese Methode unter Berücksichtigung der Variationen beim Ansatz nach Sonnenberg et al. (20) angewendet. Danach ergibt sich folgendes Vorgehen:

Die Proben werden 30 min. bei 25°C im Wasserbad mit einer Erythrozytensuspension (0,164 mol/l, pH 7,2, Phosphatpuffer) inkubiert. Nach Zentrifugation ist bereits ein Hämolyseeffekt beurteilbar, der dann durch Photometrie des mit Kaliumhexacyanoferrats (III) zu Methämoglobin stabilisierten Hämoglobins im Überstand quantifiziert wird.

Inkubationsansatz: 1 ml Puffer pH 7,2, 0,164 mol/l
+ 0,1 ml Probe / Standard
+ 0,1 ml Erythrozytensuspension

Nach dem Zentrifugieren wurde dann 0,05 ml des Überstandes zu 1 ml Erythrozytentransformationslösung (Drabkin'sche Lösung) gegeben und die Extinktion bei 546 nm gemessen.

Zur Eichung jeweils einer Messung wurde eine Standardlösung von Lysolezithin (50 mg/5 ml in Methanol) hergestellt. Durch Verdünnung mit Phosphatpuffer

ergab sich eine Standardreihe von 7 Werten zu 2, 1, 0.7, 0.5, 0.3, 0.1 und 0.05 mg/ml. Mittels Extrapolation in der mit diesen Werten aufgenommenen Eichkurve konnten die hämolytischen Aktivitäten der Aspirate als Äquivalentwerte in ug/ml Lysolezithin angegeben werden.

Da mehrfaches Auftauen und Wiedereinfrieren lysolezithinhaltiger Proben dieses Phospholipid zerstören kann, wurden alle tiefgefrorenen Ösophagusaspirate zur Lysolezithinbestimmung maximal 1 mal aufgetaut.

4.4 Chymotrypsin

Als Vertreter der pankreatischen Proteasen wurde in den Aspiraten die Chymotrypsinkonzentration bestimmt. Hierzu wurde ein Fertigassay benutzt (11). Hierbei wird statt des natürlichen Substrates N-(3-carboxy-propionyl)-Phenylanilin-p-nitroanilid von der Protease gespalten. Ein Produkt ist der Farbstoff p-Nitroanilin. Seine Konzentration wird photometrisch bei 405 nm (d = 1 cm, 25°C, 1 min. Inkubation) gemessen und stellt ein Maß für die Chymotrypsinaktivität dar.

5. Statistik und Auswertung

Zur Auswertung wurden die erhobenen Daten in zwei Gruppen eingeteilt. Abhängig vom Ergebnis der endoskopischen Untersuchung wurden die Daten der Patienten mit und ohne Ösophagitis jeweils zu einer Gruppe zusammengefaßt. Korrelationen zwischen den gemessenen Werten, den Beschwerdegraden und den übrigen anamnestischen Daten einerseits und dem Vorliegen einer Ösophagitis andererseits wurden so mit dem χ^2-Test und dem Student-t-Test überprüft. Die Unterschiede wurden als signifikant eingestuft, wenn $p \leq 0.05$ war.

In gleicher Weise wurde die Zeit seit der Operation, Zigarettenrauchen und das Alter der Patienten bezüglich ihrer Verteilung auf die Gruppen mit und ohne Ösophagitis überprüft.

III. Ergebnisse

1. Symptome der Patienten

Die Patienten mit Gastrektomie unterschieden sich deutlich von der Gruppe der gesunden Probanden. Bei keiner dieser Kontrollpersonen war eines der aufgeführten Symptome der Refluxkrankheit anamnestisch erfragbar. Aus Tabelle 2 geht die Verteilung der subjektiven Beschwerden hervor, wie sie sich nach der detaillierten Befragung der Patienten ergab. Jedem Patienten wurde ein "Beschwerdegrad" mit den möglichen Ausprägungen 0, 1, 2, 3 zugeteilt. Das am schwersten ausgeprägte Symptom galt für die Auswertung als Leitsymptom (letzte Spalte von Tabelle 2). Alle gesunden Probanden waren beschwerdefrei. Dies traf für die Patienten nicht zu. Ein Beschwerdegrad 3 war jedoch nur bei Patienten mit Ösophagitis (mindestens Grad II) zu erheben. Mit dem χ^2-Test ist auf einem Niveau von $p \leq 0.05$ kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Ösophagitis berechenbar (Tabelle 3).

Pat. Nr.	Ösophagitis-Grad	retrostern. Brennen	Schmerzen	Engegefühl	Dysphagie	Aufstossen	Regurgitation	Leitsympt.
1	O	1	-	1	-	1	1	1
5	O	1	1	-	-	1	1	1
9	O	-	-	-	-	2	1	2
10	O	-	-	-	-	1	1	1
11	O	1	1	1	2	2	1	2
12	O	1	-	1	1	2	1	2
17	O	1	-	-	-	2	1	2
6	I	1	-	1	1	1	1	1
7	I	1	-	-	-	1	1	1
19	I	1	-	-	1	1	-	1
3	II	1	1	-	-	1	1	1
4	II	1	-	2	-	1	-	2
13	II	3	3	1	-	-	2	3
14	II	1	2	-	1	2	1	2
15	II	2	2	-	-	1	2	2
16	II	3	1	-	1	2	3	3
18	II	3	-	-	1	2	3	3
20	II	1	-	-	-	3	2	3
2	III	-	-	-	1	1	2	2
8	IV	1	1	-	-	2	1	2

Tabelle 2: Ergebnisse der detaillierten Beschwerdeanamnese. Die Zahlen bezeichnen den jeweiligen Beschwerdegrad. Als Leitsymptom ist das am schwersten ausgeprägte Symptom gewertet.

Beschwerdegrad	1	2	3
Anzahl der Patienten ohne Ösophagitis	3	4	-
Anzahl der Patienten mit Grad I - IV	4	5	4

Tabelle 3: Verteilung der Patienten mit und ohne Ösophagitis auf die Beschwerdegrade. Mit einem $\chi^2 = 2.697$ sind die Unterschiede nicht statistisch signifikant.

2. Lebensalter

Die Patienten ohne Ösophagitis waren mit einem Alter von im Mittel 60,4 Jahren deutlich älter als die Patienten mit Ösophagitis (im Mittel 49,6 Jahre). Der Unterschied ist mit dem Student-t-Test auf einem Niveau von $p \leq 0.05$ statistisch signifikant (Abbildung 3).

3. Zeit seit der Operation

Das Intervall zwischen Operation und Nachuntersuchung war bei beiden Patientengruppen nicht signifikant verschieden. Es hatte damit keinen Einfluß auf die Entwicklung einer Ösophagitis. (Abbildung 4).

4. Nikotinkonsum

Als Nichtraucher galt, wer seit seiner Operation nicht mehr geraucht hatte.

Die Patientengruppen unterschieden sich nicht in Bezug auf das Rauchen. Der Nikotinkonsum hatte also bei den Patienten offenbar keinen Einfluß auf das Entstehen einer Ösophagitis (s. Tab. 4).

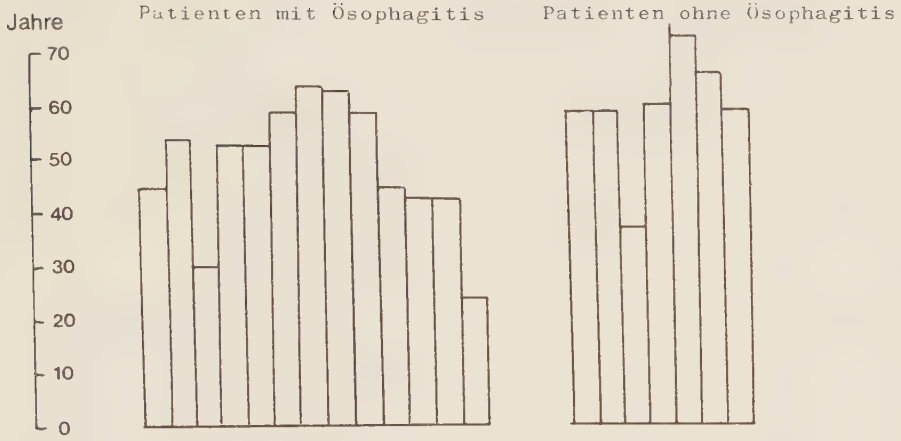


Abbildung 3: Altersverteilung der Patienten
Mit $\overline{X}_1$= 49,6 ± 8,9 Jahre für Patienten mit Ösophagitis und $\overline{X}_2$= 60,4 ± 11,7 Jahre für Pat. ohne Ösophagitis kein signifikanter Unterschied.

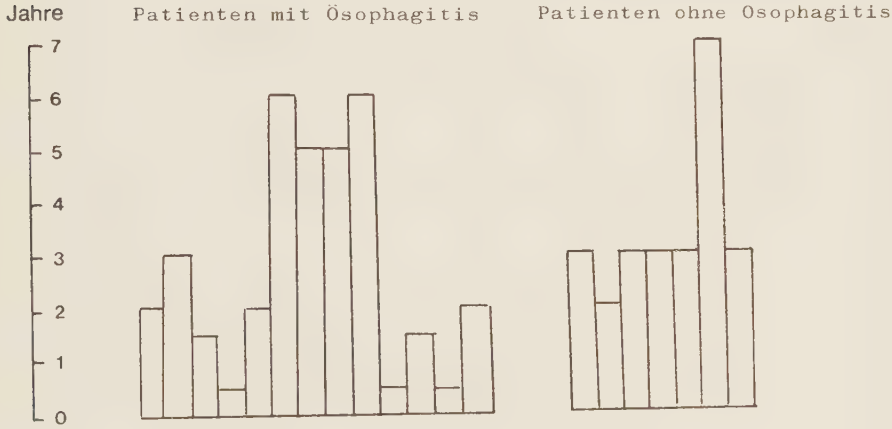


Abbildung 4: Verteilung der Zeit seit der Operation der Patienten. Mit $\overline{X}_1$= 2,7 ± 2,1 Jahre bei Patienten mit und $\overline{X}_2$ =3,4 ± 1,6 Jahren bei Patienten ohne Osophagitis keine statistische Signifikanz.

5. Endoskopische Befunde

Bei sieben Patienten fanden sich keine entzündlichen Veränderungen der Speiseröhre. 3 Patienten wiesen eine leichte erosive Ösophagitis vom Typ I nach Savary und Miller auf. 8 Patienten hatten eine Ösophagitis Grad II und je ein Patient zeigte eine Entzündung Grad III und IV. Der Patient mit Grad IV hatte als für die Diagnose ausschlaggebende Veränderung ein Barrett-Syndrom (siehe Tabelle 5).

	Patienten mit Ösophagitis	Patienten ohne Ösophagitis
Anzahl der Raucher	7	3
Anzahl der Nichtraucher	6	4

Tabelle 4: Verteilung der Raucher und Nichtraucher auf die beiden Patientengruppen. Mit $\chi^2 = 0.220$ ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Pat. Nr.	Stadium d.Öso-phagit.	Leit-symp-tom	Rau-chen	Aspi-rat-menge ml/h	Gallen-salze mmol/l	Lyso-leci-thin µg/ml	Chymo-tryp-sin U/l
1	0	1	-	0,9	-	-	-
5	0	1	-	2,7	-	-	7,0
9	0	2	+	58,3	-	-	-
10	0	1	-	11,3	-	-	-
11	0	2	-	7,0	-	-	-
12	0	2	+	12,3	-	-	-
17	0	2	+	3,7	-	-	0,4
6	I	1	-	2,1	-	-	0,4
7	I	1	-	2,2	-	-	0,4
19	I	1	-	10,1	-	-	6,5
3	II	1	-	4,9	-	100	-
4	II	2	+	11,6	0,62	100	-
13	II	3	-	24,1	-	-	-
14	II	2	+	18,9	0,50	-	-
15	II	2	+	21,0	2,18	-	0,4
16	II	3	+	16,4	-	-	-
18	II	3	+	14,1	-	-	-
20	II	3	+	3,2	4,11	120	0,8
2	III	2	+	21,3	6,54	200	7,3
8	IV	2	-	26,0	2,30	-	0,4
Pro-band Nr.							
1	-	0	+	3,1	-	-	-
2	-	0	+	9,3	-		-
3	-	0	+	9,7	-	-	-
4	-	0	-	22,2	-	-	-
5	-	0	-	28,6	-	-	-
6	-	0	-	34,0	-	-	-
7	-	0	+	34,6	-	-	-
8	-	0	-	67,3	-	-	-
9	-	0	+	2,2	-	-	-
10	-	0	-	5,5	-	-	-

Tabelle 5: Übersicht der Ergebnisse

6. Aspirate

Bei allen Patienten konnte Material aus dem terminalen Ösophagus abgesaugt werden. Die Mengen und ihre jeweilige Verteilung auf die Ösophagitisstadien zeigt Abbildung 6 .

Die Aspirationsraten streuten in allen Patientengruppen und bei den gesunden Probanden sehr stark. Patienten ohne Ösophagitis wiesen Werte zwischen 0,9 und 58,3 ml/h auf. Die gesunden Probanden zeigten Werte zwischen 3,1 und 67,3 ml/h. Sowohl zwischen den Patientengruppen als auch zwischen Patienten und Probanden ergab sich keine statistische Signifikanz.

Sechs Aspirate waren deutlich gelb gefärbt. Sie enthielten Gallensalze. In den übrigen Aspiraten konnten Gallensalze nicht nachgewiesen werden. Bei drei der biliären gelb gefärbten Aspirate war hämolytische Aktivität als Hinweis auf Lysolezithin nachweisbar. In einer weiteren farblich normal erscheinenden Probe fand sich ebenfalls hämolytische Aktivität (siehe Abbildung 5).

Alle gallehaltigen Aspirate stammten von Patienten mit einer schweren Ösophagitis (4 mal Grad II, je 1 mal Grad III und IV). Gallensalze, hämolytische Aktivität und Gelbfärbung konnten bei keinem der Gastrektomierten ohne Ösophagitis sowie bei keinem der gesunden Probanden nachgewiesen werden. Der

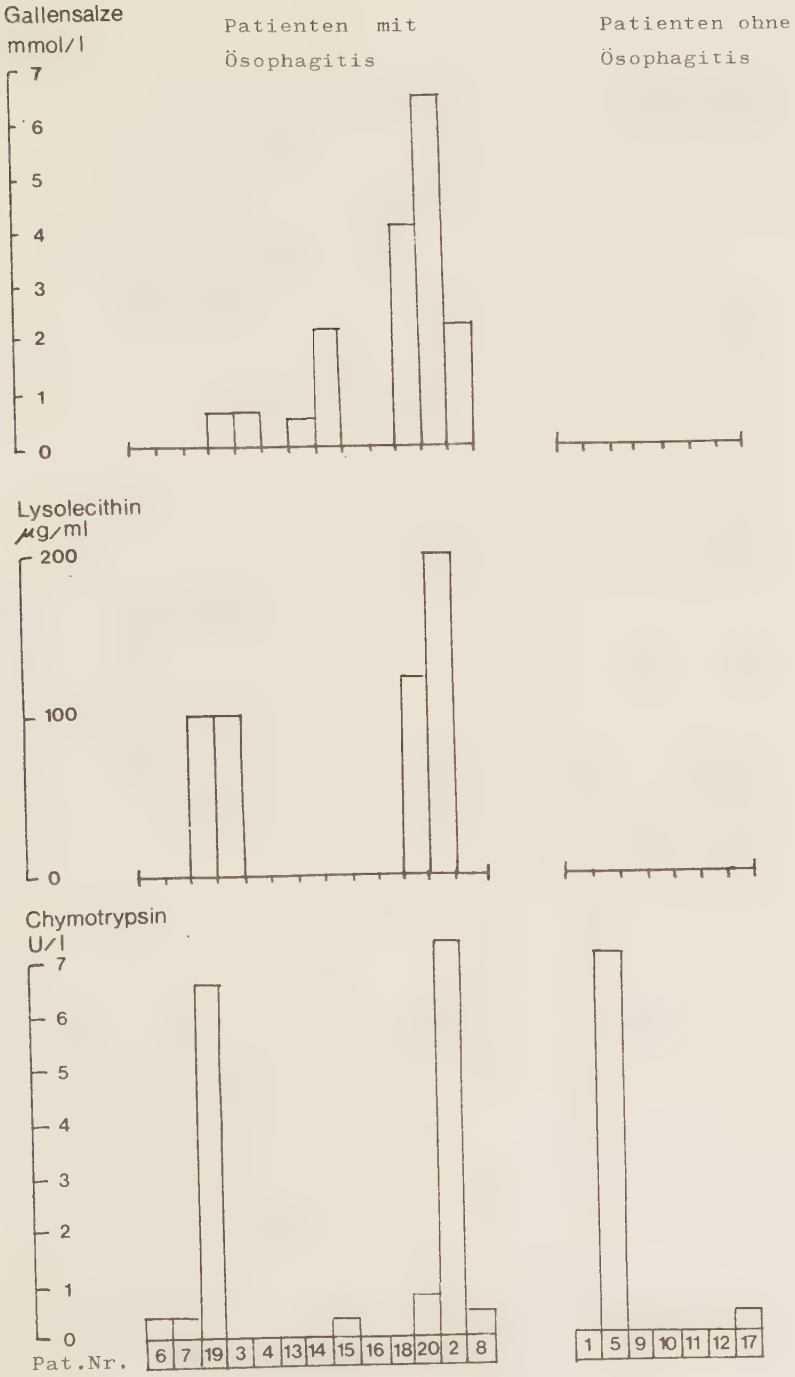


Abbildung 5 : Konzentrationen der aspirierten Substanzen

Unterschied zwischen Patienten ohne Ösophagitis und Patienten mit Ösophagitis bezüglich des Auftretens von Galle (Gallensalze + Gelbfärbung) ist mit den Daten dieser Untersuchung im χ^2-Test auf einem Niveau von $p \leq 0.05$ statistisch signifikant (siehe Tabelle 6).

Beide Patientengruppen zeigen bezüglich der hämolytischen Aktivität keinen statistisch signifikanten Unterschied (siehe Tabelle 7).

In neun Aspiraten wurde Chymotrypsinaktivität nachgewiesen, davon 5 mal sehr nahe an der unteren Meßbereichsgrenze des verwendeten enzymatischen Assays (siehe Tabelle 8). 7 mal wurde Chymotrypsin bei Patienten mit Ösophagitis, 2 mal bei den übrigen Gastrektomierten erfaßt. Mit dem χ^2-Test auf einem Niveau von $p \leq 0.05$ ist der Unterschied nicht signifikant (siehe Tabelle 8).

	Patienten mit Ösophagitis	Patienten ohne Ösophagitis
Anzahl der Pat. mit Gallensalzen im Aspirat	6	-
Anzahl der Pat. ohne Gallensalze im Aspirat	7	7

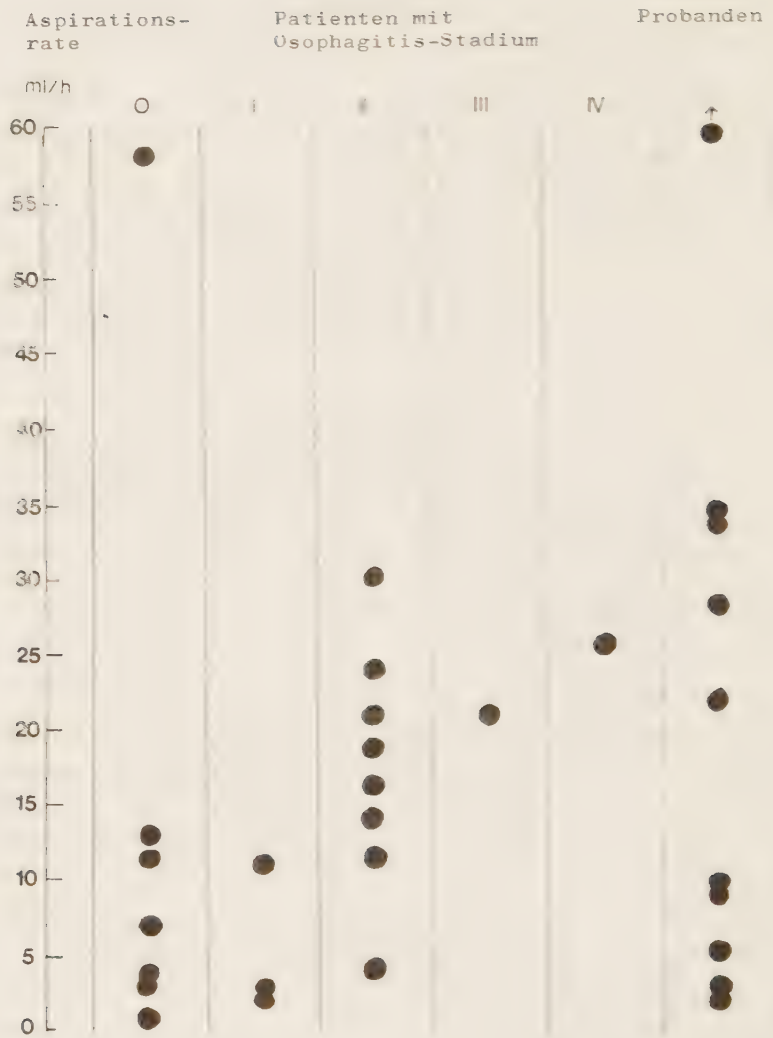
Tabelle 6: Verteilung der Patienten mit Gallensalzen im Aspirat auf die Gruppen mit und ohne Ösophagitis. Mit $\chi^2 = 4{,}615$ ergibt sich statistische Signifikanz.

	Patienten mit Ösophagitis	Patienten ohne Ösophagitis
Anzahl der Pat. mit hämolyt. Aktivität im Aspirat	4	-
Anzahl der Pat. ohne hämolyt. Aktivität im Aspirat	9	7

Tabelle 7: Verteilung der Patienten mit hämolytischer Aktivität im Aspirat auf die Gruppen mit und ohne Ösophagitis. Mit $\chi^2 = 2.692$ ergibt sich kein statistischer Unterschied.

	Patienten mit Ösophagitis	Patienten ohne Ösophagitis
Anzahl der Pat. mit Chymotrypsin-Aktivität im Aspirat	7	2
Anzahl der Pat. ohne Chymotrypsin-Aktivität im Aspirat	6	5

Tabelle 8: Verteilung der Patienten mit Chymotrypsin-Aktivität im Aspirat auf die Gruppen mit und ohne Ösophagitis. Mit $\chi^2 = 1.174$ ist der Unterschied nicht statistisch signifikant.



Pat. ohne Ösophagitis
$\bar{X}$= 13,74 ± 20,1 ml/h

Pat. mit Ösophagitis
$\bar{X}$= 15,5 ± 9,17 ml/h

Alle Patienten
X= 15,0 ± 13,7 ml/h

Probanden
X= 21,7 ± 20,4 ml/h

Abbildung 6: Aspiratmengen und ihre Verteilung

IV. Diskussion

Patienten mit totaler Gastrektomie wurden für die vorliegende Studie gewählt, weil bei ihnen der Faktor Säure aufgrund des fehlenden Magens für die Entstehung einer Ösophagitis quasi experimentell eliminiert ist. Es ist seit langem bekannt, daß bei diesen Patienten Refluxösophagitiden auftreten können, die den Patienten mitunter erhebliche Beschwerden bereiten. Ähnlich wie bei der üblichen gastroösophagealen Refluxkrankheit korreliert auch bei diesen Patienten die subjektive Symptomatik nicht mit dem Schweregrad der Erkrankung; alle untersuchten Patienten litten mindestens an einem typischen Refluxsymptom; auch die Patienten ohne Ösophagitis. Beschwerdegrad 3 hingegen lag bei Patienten mit Ösophagitis ab Grad II vor. Hieraus läßt sich jedoch keine signifikante Abhängigkeit errechnen. Es zeigt sich damit, daß unabhängig vom Bestehen ösophagitischer Läsionen, aber auch unabhängig von dem Vorhandensein von Magensäure Schmerzen in der Speiseröhre auftreten können.

Mit der beschriebenen Sog-kontrollierten Aspiration gelingt bei Patienten mit totaler Gastrektomie der Nachweis von Gallensalzen, hämolytischer und Chymotrypsinaktivität im terminalen Ösophagus. Die Aspirationsraten bei Patienten mit Ösophagitis lagen zwar im Mittel höher als bei den übrigen Gastrektomierten, eine Signifikanz besteht jedoch nicht; die Streuung

der Werte ist erheblich. Ebenso ließen sich bei den gesunden Probanden große Flüssigkeitsmengen aspirieren. Es besteht also auch kein Unterschied zwischen Probanden und Patienten. Dies ist bei dem beschrittenen Weg auch verständlich.

Die Aspirate stellen das Produkt eines intraösophagealen Verdünnungsvorganges dar. Reflux in die Speiseröhre wird ständig von verschlucktem Mundspeichel verdünnt. Die Aspiratmenge ist dabei die Summe von Speichelfluß und Reflux, die aktuelle intraösophageale Konzentration schwankt. Der Prozeß des Sammelns bei der Langzeitaspiration integriert diese Schwankungen, die Konzentration im 4-Stunden-Aspirat stellt einen Mittelwert dar. Beim zugrundeliegenden Denkmodell werden die Konzentrationen von Gallensalzen, Lysolezithin und Chymotrypsin als pathogenetische Faktoren angesehen; auf eine Drainage des Mundspeichels wurde deshalb bei der Untersuchung verzichtet, weil sich nur so die Agenskonzentration in der Speiseröhre ergab, die unter Normalbedingungen dort herrscht.

Als sicheres Zeichen für Refluxe kann daher nicht die Menge des Aspirats sondern nur das Auftreten von Gallensalzen im Aspirat angesehen werden. Die Ergebnisse zeigen, daß diese offenbar nur bei Patienten mit Ösophagitis vorkommen, in der vorliegenden Untersuchung sogar erst ab Schweregrad II. Allerdings konnten bei 7 Patienten mit Ösophagitis (3 mal Grad I, 4 mal Grad II) Gallensalze nicht

nachgewiesen werden. Bei einem dieser Patienten mit Ösophagitis Grad II war jedoch Lysolezithin über seine hämolytische Aktivität nachweisbar. Bei den drei Patienten mit Ösophagitis Grad I waren immerhin geringe Aktivitäten von Chymotrypsin meßbar.

Es bleiben drei Patienten mit Ösophagitis Grad II, bei welchen keiner der untersuchten Parameter im Aspirat vorkam. Eine mögliche Erklärung wäre, daß eine Messung über 4 Stunden nicht ausreichte, jejunoösophagealen Reflux zu erfassen. Von der Langzeit-pH-Metrie ist bekannt, daß eine Meßzeit von 4 Stunden nicht immer genügt, zwischen pathologischem und fehlendem Reflux zu unterscheiden (8).

Die gewonnenen Ergebnisse erhärten die Annahme und die experimentellen Befunde anderer Autoren, daß Gallensalze einen eigenständigen schleimhautschädigenden Effekt im Ösophagus haben (2, 4, 5, 10, 14). In vitro ist dieser Effekt konzentrationsabhängig. So führte in einer anderen Untersuchung die Inkubation von Ösophagusschleimhaut mit Gallensalzen bei höher und mittlerer Konzentration unabhängig vom pH-Wert zur Schleimhautschädigung. Bei niedriger Konzentration war dies erst in Anwesenheit von Säure der Fall (6).

Lysolezithin wurde im Zusammenhang mit der Refluxösophagitis bisher noch nicht untersucht. Es kann im Duodenum durch Einwirkung von pankreatischer

Phospholipase A auf das Lezithin der Galle entstehen. Es besitzt starke membranschädigende Eigenschaften und spielt aller Wahrscheinlichkeit nach eine große Rolle bei der Pathogenese von Magenulcera, besonders unter Streßbedingungen (7, 9). Seine starke hämolytische Potenz ist von der Wirkung bestimmter Schlangengifte, die Phospholipase A enthalten und Lysolezithin in der Blutbahn des Opfers freisetzen, gut bekannt(10). Aufgrund dieser Eigenschaften ist das Lysolezithin ein vergleichsweise wichtiger Faktor bei der Ösophagitisentstehung.

Der Unterschied zwischen den Patientengruppen in Bezug auf die hämolytische Aktivität als Indikator für das Vorhandensein von Lysolezithin ist rechnerisch nicht signifikant, festzuhalten bleibt jedoch, daß bei 3 Patienten mit Ösophagitis Grad II und bei einem Patienten mit Grad III hämolytische Aktivitäten in der Speiseröhre meßbar waren. Wichtig ist, daß Lysolezithin bei einem Patienten mit Ösophagitis Grad II gemessen wurde, der keine Gallensalze im Aspirat aufwies. Diese Befunde lassen die Deutung zu, daß Lysolezithin neben den Gallensäuren eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Refluxösophagitis spielt.

Chymotrypsin fand sich in den Proben nur in sehr geringen Aktivitäten. Wahrscheinlich hat es keine wesentliche Bedeutung für die Entwicklung einer Ösophagitis.

V. Zusammenfassung

Um die Bedeutung von Gallensalzen, Lysolezithin und Chymotrypsin für die Pathogenese der Refluxösophagitis zu untersuchen, wurde der Reflux dieser Substanzen in die Speiseröhre bestimmt. Bei 20 total gastrektomierten Patienten wurde nach einer Ösophagoskopie über eine transnasale Sonde der Ösophagusinhalt kontinuierlich während 4 Stunden abgesaugt. Der Sog wurde unter 40 mm Hg reguliert. Das Aspirat wurde hinsichtlich der Konzentrationen der oben genannten Substanzen untersucht. Als Kontrollgruppe dienten 10 gesunde Probanden. Endoskopisch zeigten 10 Patienten eine schwere ulceröse Ösophagitis (als Stadien II - IV), 3 Patienten hatten eine leichtere Ösophagitis (Grad I) und bei 7 Patienten fanden sich keine entzündlichen Veränderungen der Speiseröhre. Von den Patienten ohne Ösophagitis wies keiner Gallensalze oder Lysolezithin im Aspirat auf.

Hingegen wurden in den Aspiraten der Patienten mit schwerer Ösophagitis 6 mal Gallensalze und 4 mal Lysolezithin gefunden. Im χ^2-Test ist der Unterschied für Gallensalze statistisch signifikant. Chymotrypsin wurde sowohl bei Patienten mit als auch ohne Ösophagitis gemessen. Die Konzentrationen lagen für Chymotrypsin an der unteren Grenze des Meßbereichs für den verwendeten Assay. Keine der untersuchten Substanzen fand sich im Aspirat der gesunden Probanden.

VI. Schlußfolgerung

Das benutzte Verfahren stellt eine einfache Möglichkeit zur Gewinnung von Refluat aus der Speiseröhre dar.

Es läßt sich zeigen, daß bei Patienten nach totaler Gastrektomie Gallensalze und Lysolezithin pathogenetisch wichtig für die Entwicklung einer Refluxösophagitis sind; sie lassen sich direkt im Ösophagus der Patienten nachweisen. Diese Untersuchung legt nahe, daß beide auch für die Ausbildung der üblichen gastroösophagealen Refluxösophagitis von Bedeutung sind.

In wieweit Lysolezithin alleine eine Ösophagitis verursachen kann, muß offen bleiben; unsere Ergebnisse aufgrund einer Einzelbeobachtung sprechen für diese Möglichkeit.

Der Nachweis eines gelbgefärbten Aspirates reicht für die praktische Diagnostik aus, da die biliäre Gelbfärbung in allen Fällen mit dem Auftreten von Gallensalzen korrelierte.

Literatur

1. B ü r g i, W., Kaufmann, H., Clémençon, G.: Isolierung, Identifizierung und quantitative Analyse von Lysolezithin im menschlichen Magensaft. Schweiz Med Wochenschr 105: 1814-1819 (1975).

2. C r o s s, F. S., Wangenstein, O. H.: Role of bile and pancreatic juice in production of esophageal erosions and anemia. Proc Soc Exp Biol Med 77: 862 - 866 (1951).

3. F a u s a, O., Skalhegg, B. A.: Quantitative determination of bile acids and their conjugates using thin-layer chromatography and a purified 3a-hydroxysteroid-dehydrogenase. Scand J Gastroenterol 9: 249 - 254 (1974).

4. G i l l i s o n, E. W., Venancio, M. B., de Castro, A. M., Nyhus, L. M., Kusahari, K., Bombeck, C. T.: The significance of bile in refluxesophagitis. Surg Gynecol Ostet 134: 177 - 184 (1978).

5. H e n d e r s o n, R. D., Mugashe, F., Jeejeeboy, K. N., Cullen, J., Szepanski, M., Boszko, A., Marraytt, G.: The role of bile and acid in the production of esophagitis and the motor defect of esophagitis. Ann Thorac Surg 14: 465 - 473 (1972).

6. H o p w o o d, D., Bateson, M. C., Milve,G., Bauhier, J. A. D.: Effects of bile acids and hydrogenion on the fine structure of oesophageal epithelium. Gut 22: 306 - 311 (1981).

7. J o h n s o n, A. G., McDermott, S. J.: Lysolezithin: A factor in the pathogenesis of gastric ulceration? Gut 15: 710 - 713 (1974).

8. J o h n s o n, L. F., De Meester, T. R.: Twenty four hour pH-monitoring of the distal esophagus: a quantitative measure of gastroesophageal reflux. Am J Gastroenterol 63: 325 (1974).

9 K i v i l a a k s o, E., Enholm, C., Kalima, T. V., Lempinen, M.: Duodenogastric reflux of Lysolezithin in the pathogenesis of experimental porcine stress ulceration. Surgery 79: 65 - 69 (1976).

10. M e l d r u m, B., Thompson, R. H. S.: The action of snake venoms on the membrane permeability of brain, muscle and red blood cells. Guy's Hosp Rep 3: 87 - 97 (1962).

11. N a g e l, W., Willig, F., Peschke, W., Schmidt, F. H.: Über die Bestimmung von Trypsin und Chymotrypsin mit Aminosäure-p-nitroaniliden. Hoppe Seylers Z Physiol Chem 340: 1 - 10 (1965).

12. O r l a n d o, R. C., Bozinski, E. M.: Heartburn in pernicious anemia: a consequence of bile reflux. N Engl J Med 289: 522 (1973).

13. S a f a i e - S h i r a z i, S., Den Besten, L., Wilbur, W. L.: Effect of bile salts on the ionic permeability of the esophageal mucosa and their role in the production of esophagitis. Gastroenterology 68: 728 - 733 (1975).

14. S a l m o n, R., Hem, B.: Bile reflux esophagitis. Digestion 22: 73 - 79 (1981).

15. S a v a r y, M., Miller, G.: Der Ösophagus, Lehrbuch und endoskopischer Atlas. Verlag Gassmann AG, Solothurn 1977. S. 135 ff.

16. S c h u m p e l i c k, V.: Der Einfluß der Galle auf das Stressulcus der Ratte. Langenbecks Arch Chir 338: 265 - 274 (1975).

17. S c h u m p e l i c k, V., Begemann, F., Bandomer, G., Grossner, D., Doehn, M.: Intragasteale Gallensäuren und Lysolezithin bei klinischer Streßulcus-Gefährdung. Dtsch Med Wochenschr 103: 735 - 737 (1978).

18. S i e g r i s t, P. W., Krejs, G.J., Blum, A. L.: Symptomatik der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit. Dtsch Med Wochenschr 99: 2088 - 2099 (1974).

19. S i e w e r t, J. R., Peiper, H. J., Jennewein, H.-M., Waldeck, F.: Die Ösophagojejunoplicatio (eine Anastomosentechnik zur Refluxverhütung nach totaler Gastrektomie). Chirurg 44: 115 - 120 (1973).

20. Sonnenberg, A., Weber, K., Koelz, H. R., Stuby, K., Blum, A. L.: Haemolytic activity in gastric and duodenal juice. Acta Hepato Gastroent 25: 459 - 462 (1978).

Danksagung

Herrn Privatdozent Dr. med. habil. Berges möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas und die immer lehr- und hilfreiche Betreuung der Arbeit danken, besonders auch für sein persönliches Engagement bei der endoskopischen Untersuchung der Patienten, ohne welche die Studie nicht durchführbar gewesen wäre.

Danken möchte ich auch Herrn Privatdozent Dr. med. habil. Sonnenberg für die vielen konkreten Winke zur Durchführung der hämolytischen Aktivitätsbestimmungen.

Besonderer Dank gebührt den medizinisch - technischen Assistentinnen der gastroenterologischen Laboratorien, sowie den Krankenschwestern der endoskopischen Abteilung der Medizinischen Universitätsklinik D, die durch ihre stets bereitwillige Kooperation in allen organisatorischen Belangen den Fortgang meiner Arbeit unterstützt haben.

Lebenslauf

Geboren am 28. Juni 1958 in Solingen als Sohn des Diplomchemikers Waldemar Immel und seiner Ehefrau Marion, geb. Bosselmann.

Besuch der Evangelischen Schule zu Solingen-Merscheid, Erholungsstraße, vom 1. April 1965 bis zum 27. Juni 1968. Ab August 1968 Besuch des Gymnasiums Schwertstraße in Solingen.
Am 10. Juni 1977 Abschluß der Klasse 13 mit der Allgemeinen Hochschulreife; Prüfungsfächer: Physik, Biochemie, Philosophie und Musik.

Aufnahme des Studiums der Medizin an der Universität Düsseldorf im Wintersemester 1977/78.
Ärztliche Vorprüfung im Sommer 1979, 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung im Frühjahr 1981 und 2. Abschnitt im Sommer 1982 in Düsseldorf.
Famulaturen in der Medizinischen Klinik des Florence-Nightingale-Krankenhauses in Düsseldorf Kaiserswerth, in der Chirurgischen und Unfallchirurgischen Klinik der städtischen Krankenanstalten Solingen, sowie in der Gemeinschaftspraxis der Ärzte für Innere Medizin, Dr. med. Bosselmann und Dr. med. Tappe in Leverkusen-Opladen.

Ich studiere derzeit im 11.Semester an der Universität Düsseldorf und werde hier weiterhin immatrikuliert bleiben, um im Sommersemester 83 hier das praktische Jahr des 3. Klinischen Studienabschnittes anzutreten.
Mein derzeitiger Berufswunsch ist, Arzt für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde zu werden.